

Estudio matemático de modelos no lineales de difusión y tratamiento del cáncer



Paula Cativiela Martín
Trabajo de fin de grado en Matemáticas
Universidad de Zaragoza

Director del trabajo: Roberto Barrio Gil
Diciembre de 2020

Abstract

Cancer is the second leading cause of death globally, about 1 in 6 deaths is due to cancer [12]. Cancer is a generic term for a large group of diseases that can affect any part of the body. One defining feature of cancer is the rapid creation of abnormal cells that grow beyond their usual boundaries, which can then invade nearby tissues of the body and spread to other organs (metastasizing) and survive when they should die.

My interest in this topic started while doing my Erasmus in Munich, where I did some courses in biomathematics. In these, among other topics, we started studying the behaviour of cancer cells and how they interact with the immune system. Thus I decided to do some research and write my thesis about it.

Nowadays, the use of mathematical and computational approaches to understand cancer growth and control are of great interest. These can help us understand what makes cancer be more or less aggressive. Also, mathematical models allow us to quickly search and identify the most effective drug combinations for cancer patients. They are also deepening our understanding of how and why cancer cells often become resistant to chemotherapy drugs.

Here we will see two models of interaction between cancer cells and the immune system, two different approach to cancer modelling and we will study the latter. Having presented some dynamical systems results beforehand, we'll analyze stability and bifurcations of the Kuznetsov model. We will finish our study showing how immunotherapy and chemotherapy can be applied to our model and have successful results.

Índice general

Abstract	III
1. Modelos matemáticos de difusión de cáncer	1
1.1. El modelo de control de tumores malignos	1
1.2. El modelo de Kuznetsov y Taylor	2
1.3. Adimensionalización	4
1.4. Estimación de los parámetros	6
2. Resultados previos de sistemas dinámicos	7
2.1. Equivalencia y bifurcaciones	8
2.2. Órbitas periódicas	11
3. Estudio matemático del modelo de Kuznetsov	13
3.1. Puntos críticos y estabilidad	13
3.2. Diagrama de fases	15
3.3. Análisis de bifurcaciones	16
3.4. Conclusión de las bifurcaciones	17
3.5. Implicaciones biológicas	19
4. Tratamiento tumoral	21
5. Conclusión	23
ANEXO I:	25

Capítulo 1

Modelos matemáticos de difusión de cáncer

El cáncer es un grupo numeroso de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo, dañando tejidos y órganos y, en extremo, capaces de causar la muerte [11]. Normalmente, las células se dividen y mueren de forma controlada. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral "pierde" la capacidad de morir y se divide casi sin límite formando masas denominadas tumores.

El cancer puede empezar en casi cualquier lugar del cuerpo humano, que está formado por trillones de células. Los tumores cancerosos (los llamados "malignos") se pueden extender a los tejidos cercanos e invadirlos, incluso pueden moverse a otras zonas del cuerpo dado que al crecer algunas células cancerosas pueden desprenderse e invadir el torrente sanguíneo. Pero no todos los tumores son malignos. Hay tumores que crecen despacio y no se diseminan ni invaden tejidos vecinos, estos se llaman "benignos"[10].

Una de las características principales de las células cancerosas es que son menos especializadas que las células normales; las células normales crecen hasta tener una función muy específica, mientras que las cancerosas no. Además, las células cancerosas pueden ignorar las señales provenientes de las demás células para que dejen de dividirse o empiecen el proceso de la muerte celular programada, o *apoptosis*, el cual usa el cuerpo para deshacerse de las células que no son necesarias.

En este trabajo estudiaremos la interacción entre un tumor y el sistema inmunitario y analizaremos matemáticamente la respuesta del sistema inmunitario (las células efectoras en este caso) ante la creciente presencia de células tumorales. A lo largo del trabajo, aunque citaremos el sistema de Ram Rup Sarkar y Sandip Banerjee, estudiaremos el sistema de Kuznetsov y Taylor. El diseñado por Ram Rup Sarkar y Sandip Banerjee es un modelo de depredador-presa empleado para el control de los tumores malignos [4]. El de Vladimir A. Kuznetsov *et al.* considera también la posibilidad de células efectoras inactivas [1].

1.1. El modelo de control de tumores malignos

Sarkar y Banerjee consideran células efectoras y células tumorales. Las efectoras son las asesinas naturales del sistema inmunitario, atacan y destruyen a las tumorales y pueden tener dos estados: caza y descanso. Las que estan de caza, liberan citoquinas que activan las células efectoras que estan en reposo para un ataque coordinado. Las que están en descanso no pueden atacar, pero se pueden convertir en cazadoras y comenzar a multiplicarse y liberar citoquinas que “despertarán” a más células. Esta conversión a células cazadoras resulta en un deterioro de las células en reposo.

En el modelo planteado asumimos que el crecimiento, tanto de las células tumorales como de las células en reposo, es logístico. Como las células tumorales proliferan a mayor velocidad que las efectoras (las que están descansando), la “carrying capacity” de las tumorales es mayor. Consideramos que las células tumorales se destruyen a una velocidad proporcional a la densidad de las mismas y de las cazadoras. Además, se tiene en cuenta la pérdida de células cazadoras debido a encontrarse con las tumorales. Como la conversión de células en reposo a cazadoras está inducida por el contacto directo o las citoquinas, podemos considerar un retraso temporal τ en el término de conversión y de crecimiento de las cazadoras. También suponemos que una vez convertida, las células no volverán al estado de reposo y que las activas mueren con una proporción constante. Con todas estas consideraciones, conseguimos el siguiente modelo [4]:

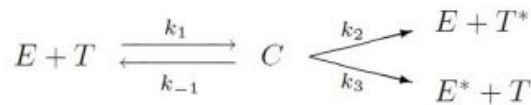
$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = r_1 M \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_1 MN \\ \frac{dN}{dt} = \beta NZ(t - \tau) - d_1 N - \alpha_2 MN \\ \frac{dZ}{dt} = r_2 Z \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - \beta NZ(t - \tau) - d_2 Z \end{cases}$$

donde M , N y Z son el número de células tumorales, cazadoras y en reposo respectivamente. $r_1, r_2 > 0$ son el ratio de crecimiento de las células tumorales y las células en reposo y $k_1, k_2 > 0$ son las “carrying capacities” máxima de las mismas. Los términos $d_1 N$ y $d_2 Z$ representan la muerte natural de las células efectoras cazadoras y en reposo ($d_1, d_2 > 0$), $\alpha_1 MN$ es la muerte de células tumorales por encontrarse con células cazadoras y $\alpha_2 MN$ la muerte de células cazadoras al encontrarse con las tumorales. El término $Z(t - \tau)$ representa el retraso en la conversión de células efectoras en reposo a cazadoras. Este *delay* también explica el retraso en el crecimiento de las células cazadoras $\beta NZ(t - \tau)$.

La principal diferencia entre este modelo y muchos otros es que consideran el *delay* de conversión de células efectoras. Con el estudio de este modelo se obtienen ciertos límites (*thresholds*) de la velocidad de activación de las células efectoras y la de disminución del tumor, estas pueden ser efectivas en el control del crecimiento incontrolado de las células tumorales malignas.

1.2. El modelo de Kuznetsov y Taylor

A diferencia del modelo de Sarkar y Banerjee, en el modelo de Kuznetsov y Taylor no diferenciamos entre células efectoras en estado de caza y de descanso, sino que son un conjunto que atacará por completo al tumor. Aunque al interaccionar con las células tumorales si habrá un porcentaje que sea inefectivo y acabaremos obviando. Consideramos un tumor cuyas células son susceptibles al ataque inmunitario de las células efectoras citotóxicas, a las cuales denotaremos por **CE**; mientras que las células tumorales serán **CT**. La interacción entre las CE y las CT *in vitro* está químicamente representada por:



donde E y T son las concentraciones locales de células efectoras y tumorales respectivamente, C es la concentración local de CE-CT (que representa el encuentro entre estos dos tipos de células en la zona

del tumor). E^* es la concentración local de las CE's inactivas y T^* la de las CT's que han sufrido algún daño irreversible causado por las CE's y van a morir. k_1 y k_{-1} describen la velocidad de adhesión de CE a CT y de separación sin dañar células. k_2 es el ratio al cual las interacciones CE-CT acaban en el daño irreversible de CT, mientras que las células CE que quedan inactivas lo determina k_3 .

Kuznetsov y Taylor proponen el siguiente modelo de interacción entre células efectoras y un tumor inmunogénico *in vivo* [1]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2) C \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT_{tot}) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3) C \\ \frac{dC}{dt} = k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3) C \\ \frac{dE^*}{dt} = k_3 C - d_2 E^* \\ \frac{dT^*}{dt} = k_2 C - d_3 T^* \end{array} \right. \quad (1.1)$$

donde la cantidad total de células tumorales no afectadas por las CE's es $T_{tot} = T + C$. s es el ritmo normal (no aumentado por el tumor) del flujo de CE de un adulto en la zona donde se encuentre el tumor. d_1 , d_2 y d_3 son constantes positivas que determinan la velocidad de eliminación de células E, E^* y T^* , resultado de su destrucción o migración de la zona de CT. Asumimos que el tumor no metastatiza, entonces no hay migración de las CT ni CE-CT. Estas migraciones se representarían en nuestro modelo añadiendo términos de pérdidas en las ecuaciones (1b) y (1c). a es la tasa de crecimiento máximo de la población de CT, que tiene en cuenta la multiplicación y muerte de la misma. La capacidad máxima de carga del entorno biológico para las CT (es decir, el número máximo de células debido a, por ejemplo, la competencia de recursos como el oxígeno o la glucosa) es b^{-1} .

El análisis de Kuznetsov sugiere una fórmula para la función $F(C, T)$, que caracteriza la velocidad de acumulación de células efectoras citotóxicas en la zona donde están las CT causado por la presencia del tumor.

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T}$$

donde f y g son constantes positivas. Esta función asume que la acumulación de células efectoras se produce por señales, como las citoquinas liberadas por las CE en conjugados. Además, la velocidad de acumulación de células efectoras tiene un valor máximo cuando T crece, lo que es consistente con las limitaciones de velocidad de transporte de CE al tumor.

Las variables E^* y T^* no tienen ningún efecto entre sí ni con las otras variables, por lo tanto, desde un punto de vista matemático podemos obviar la ecuaciones (1d) y (1e) y seguir analizando las ecuaciones (1a-c). Además, la formación y disociación de conjugados de células C no es inmediato, ocurre en una escala de tiempo de decenas de minutos u horas; lo que motiva la siguiente aproximación:

$$\frac{dC}{dt} \approx 0 \Rightarrow C \approx kET$$

donde $k = \frac{k_1}{k_2 + k_3 + k_{-1}}$.

Observaciones experimentales concluyen que los conjugados CE-CT son una pequeña porción del total de células efectoras o tumorales (entre un 1-10 %). Lo que nos lleva a la aproximación $T_{tot} \approx T$. Entonces, partiendo de las ecuaciones (1a) y (1b) y sustituyendo, se obtiene:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fkET}{g+T} + (k_{-1} + k_2)kET - k_1ET - d_1E \\ \frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)kET \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fkET}{g+T} + ET \left(\frac{k_1(k_{-1} + k_2)}{k_2 + k_3 + k_{-1}} - k_1 \right) - d_1E \\ \frac{dT}{dt} = aT(1-bT) + ET \left(\frac{k_1(k_{-1} + k_3)}{k_2 + k_3 + k_{-1}} - k_1 \right) \end{cases} \Rightarrow$$

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fkET}{g+T} + ET(-k_3k) - d_1E \\ \frac{dT}{dt} = aT(1-bT) + ET(-k_2k) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g+T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - nET \end{cases} \quad (1.2)$$

donde $p = fk$, $m = k_3k$, $n = k_2k$ y $d = d_1$.

Todos los parámetros son positivos y los diferentes términos tienen las siguientes interpretaciones:

Término	Interpretación
s	velocidad normal de producción de CE
$\frac{pET}{g+T}$	regla de Michaelis- Menten para el crecimiento de las CE en respuesta a la aparición del tumor (saturación para grandes cantidades de T)
$-mET$	pérdida de CE en su interacción con las CT
$-dE$	muerte natural de las CE
$aT(1-bT)$	crecimiento logístico de las CT
$-nET$	pérdida de CT, destruidas por el sistema inmune

1.3. Adimensionalización

Para la comodidad del análisis matemático, se adimensionaliza el sistema mediante cambios de variable:

$$x = \frac{E}{E_0}, \quad y = \frac{T}{T_0}, \quad \tau = nT_0t$$

donde E_0 y T_0 es la concentración inicial de CE y CT respectivamente; además, por experimentación se pueden suponer iguales: $E_0 = T_0$. La nueva variable temporal la escalamos en relación a la tasa de desactivación de las CTs.

Aplicando el cambio de variable:

■

$$x(t) = \frac{E(t)}{E_0} \Rightarrow E(t) = E_0 x(t) \Rightarrow \frac{\partial E(t)}{\partial t} = \frac{\partial (E_0 x(t))}{\partial \tau} \cdot \frac{\partial \tau}{\partial t} = E_0 \frac{\partial x}{\partial \tau} nT_0$$

Insertando esta relación en la primera ecuación del sistema (1.2) se obtiene:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial x}{\partial \tau} &= \frac{1}{nE_0T_0} \frac{\partial E}{\partial t} = \frac{s}{nE_0T_0} + \frac{pET}{(g+T)nE_0T_0} - \frac{mET}{nE_0T_0} - \frac{dE}{nE_0T_0} = \\
&= \frac{s}{nE_0T_0} + \frac{pxy}{(g+T_0y)n} - \frac{m}{n}xy - \frac{d}{nT_0}x = \\
&= \frac{s}{nE_0T_0} + \frac{pxy}{(g/T_0+y)T_0n} - \frac{m}{n}xy - \frac{d}{nT_0}x
\end{aligned}$$

Definiendo:

$$\sigma = \frac{s}{nE_0T_0}, \quad \rho = \frac{p}{nT_0}, \quad \eta = \frac{g}{T_0}, \quad \mu = \frac{m}{n} = \frac{k_3}{k_2}, \quad \delta = \frac{d}{nT_0}$$

La primera ecuación de (1.2) es transformada en:

$$\frac{\partial x}{\partial \tau} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x$$

- Repetimos el mismo proceso con la segunda ecuación del sistema (1.2):

$$y(t) = \frac{T(t)}{T_0} \Rightarrow T(t) = T_0 y(t) \Rightarrow \frac{\partial T(t)}{\partial t} = \frac{\partial(T_0 y(t))}{\partial \tau} \cdot \frac{\partial \tau}{\partial t} = T_0 \frac{\partial y}{\partial \tau} nT_0$$

Insertando en la ecuación de (1.2) y teniendo en cuenta que $T_0 = E_0$ se obtiene:

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = \frac{1}{nT_0^2} \frac{\partial \tau}{\partial t} = \frac{aT(1-bT)}{nT_0^2} - \frac{nET}{nT_0^2} = \frac{a}{nT_0}y(1-bT_0y) - xy$$

Definiendo:

$$\alpha = \frac{a}{nT_0}, \quad \beta = bT_0$$

La segunda ecuación de (1.2) queda transformada en:

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = \alpha y(1 - \beta y) - xy$$

Con esta adimensionalización queda un modelo más sencillo de estudiar:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy \end{cases} \quad (1.3)$$

donde x e y denotan la densidad de las CE y CT respectivamente. Notar que a partir de ahora, para una notación más sencilla, se sustituye τ por t .

Nos encontramos ante un sistema 2-dimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias en las que la variable temporal t no aparece explícitamente en las funciones que modelan el comportamiento de las distintas células, por esto este sistema se denomina un sistema autónomo.

1.4. Estimación de los parámetros

Son escasos los datos experimentales que podrían servir probar los modelos matemáticos de respuesta inmune a tumores *in vivo*. Para analizar el modelo (1.3) de Kuznetsov y Taylor [1] usamos resultados de experimentaciones en ratones quiméricos¹ realizados por distintos autores. De esta forma obtenemos las siguientes estimaciones de los parámetros del sistema:

$$\begin{aligned} a &= 0'18 \text{ day}^{-1}, \quad b = 2 \cdot 10^{-9} \text{ cells}^{-1}, \quad E_0 = T_0 = 3'2 \cdot 10^5 \text{ cells}, \quad s = 1'3 \cdot 10^4 \text{ cells day}^{-1} \\ p &= 0'1245 \text{ day}^{-1}, \quad g = 2'019 \cdot 10^7 \text{ cells}, \quad m = 3'422 \cdot 10^{-10} \text{ day}^{-1} \text{ cells}^{-1} \\ n &= 1'101 \cdot 10^{-7} \text{ day}^{-1} \text{ cells}^{-1}, \quad d = 0'0412 \text{ day}^{-1} \end{aligned}$$

Con estas estimaciones se pueden calcular los parámetros del sistema adimensionalizado:

$$\sigma = 0'1181, \quad \rho = 1'131, \quad \eta = 20'19, \quad \mu = 0'00311, \quad \delta = 0'3743, \quad \alpha = 1'636, \quad \beta = 0'002$$

¹El quimerismo en genética es cuando un organismo o tejido (en este caso ratones) contiene al menos dos tipos diferentes de ADN, comunmente originados por la fusión del mismo número de cigotos (óvulos fertilizados).

Capítulo 2

Resultados previos de sistemas dinámicos

En este trabajo se van a usar distintas técnicas de sistemas dinámicos que definiremos ahora. La teoría básica descrita en este capítulo se obtiene principalmente del libro *Elements of Applied Bifurcation Theory* [2], así como de los apuntes *Applied Mathematical Biology* [7].

Definición 2.0.1. Un **sistema dinámico** [6] es una terna $(\mathcal{X}, \mathcal{T}, \phi_t)$ donde \mathcal{X} es el espacio de fases, $\mathcal{T} \subseteq \mathbb{R}$ el dominio temporal, y $\phi_t : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{X}$ para $t \in \mathcal{T}$ una familia de funciones que satisfacen:

1. $\phi_0 = \text{Id}_{\mathcal{X}}$
2. $\phi_t \circ \phi_s = \phi_{t+s}, \forall t, s \in \mathcal{T}$

Si \mathcal{T} tiene una biyección con \mathbb{N} (por ejemplo $\mathcal{T} = \mathbb{N}_0, \mathbb{Z}$), es un sistema dinámico en tiempo discreto y está expresado por una ecuación recursiva. Si \mathcal{T} es un subconjunto conexo de \mathbb{R} , se dice sistema dinámico en tiempo continuo y viene expresado por una ecuación diferencial ordinaria.

Definición 2.0.2. [5] Considera una EDO $x' = f(x)$, $x \in \mathbb{R}$, $f \in \mathcal{C}^1$ y asume $f(x^*) = 0$, es decir, x^* es un punto de equilibrio. Sean $\lambda_{1,2}$ los valores propios del Jacobiano de f , $Jf(x^*)$. Entonces x^* es:

- un **punto silla** si $\lambda_{1,2} \in \mathbb{R}$ y $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$.
- un **nodo estable** (respectivamente inestable) si $\lambda_{1,2} \in \mathbb{R}$ y $\lambda_{1,2} < 0$ (o respectivamente si $\lambda_{1,2} > 0$).
- una **foco estable** (respectivamente inestable) si $\lambda_{1,2} \in \mathbb{C} \setminus \mathbb{R}$ y $\text{Re}(\lambda_{1,2}) < 0$ (o respectivamente si $\text{Re}(\lambda_{1,2}) > 0$).
- un **centro** si $\lambda_{1,2} \in \mathbb{C} \setminus \mathbb{R}$ y $\text{Re}(\lambda_{1,2}) = 0$.

Definición 2.0.3. Un subconjunto $\mathcal{M} \subset \mathbb{R}^d$ se llama **variedad** \mathcal{C}^k de dimensión m , si $\forall x \in \mathcal{M}$ existe un entorno abierto $\mathcal{U} \subset \mathbb{R}^d$ de x , un conjunto abierto $\mathcal{V} \subset \mathbb{R}$ y un difeomorfismo \mathcal{C}^k $\varphi : \mathcal{U} \rightarrow \mathcal{V}$ tal que $\varphi[\mathcal{U} \cap \mathcal{M}] = \mathcal{V} \cap (\mathbb{R}^m \times \{0\})$.

Definimos las **variedades estable e inestable** [5] como:

$$\mathcal{W}^s(x^*) := \{x_0 \in \mathbb{R}^2 : x(0) = x_0, x(t) \rightarrow x^* \text{ si } t \rightarrow \infty\}$$

$$\mathcal{W}^u(x^*) := \{x_0 \in \mathbb{R}^2 : x(0) = x_0, x(t) \rightarrow x^* \text{ si } t \rightarrow -\infty\}$$

donde $x(t)$ es una solución de $\dot{x} = f(x)$ que empieza en $x(0) = x_0$.

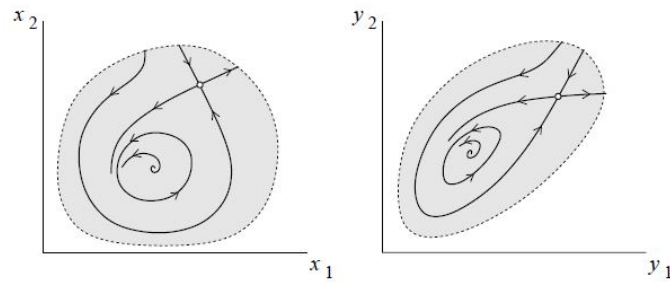


Figura 2.1: Órbitas topológicamente equivalentes: se pueden deformar pero preservan la dirección del tiempo

2.1. Equivalencia y bifurcaciones

Para clasificar los distintos tipos de comportamiento de sistemas dinámicos y compararlos entre ellos definimos una “relación de equivalencia” que cumpla que los dos sistemas tengan el mismo número de equilibrios y estabilidad, entre otras cosas. Consideramos dos sistemas dinámicos equivalentes si el espacio de fases de los mismos es “cualitativamente similar”, es decir, si un espacio se puede obtener a través de una transformación continua del otro.

Definición 2.1.1. Un sistema dinámico $(\mathcal{X}, \mathcal{T}, \phi_t)$ donde \mathcal{X} es **topológicamente equivalente** a un sistema $(\mathcal{Y}, \mathcal{T}, \psi_t)$ donde \mathcal{Y} si existe un homeomorfismo $h : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ que lleva órbitas del primer sistema al segundo sistema, preservando la dirección del tiempo, esto queda representado en la figura 2.1.

Si la parametrización del tiempo también es preservada, los sistemas se llaman **topológicamente conjugados**. Si $h, h^{-1} \in \mathcal{C}^k, k \geq 1$, los sistemas son \mathcal{C}^k – **equivalentes/conjugados**.

Introduciendo las regiones adecuadas “localizamos” la definición de topológicamente equivalente:

Definición 2.1.2. Un sistema dinámico $(\mathcal{X}, \mathcal{T}, \phi_t)$ donde \mathcal{X} es **localmente topológicamente equivalente** cerca de un equilibrio x_0 a un sistema $(\mathcal{Y}, \mathcal{T}, \psi_t)$ cerca de un equilibrio y_0 si existe un homeomorfismo $h : \mathcal{U}(x_0) \rightarrow \mathcal{V}(y_0)$ que lleva órbitas del primer sistema al segundo sistema, preservando la dirección del tiempo en los entornos, donde $\psi_t(y_0) = y_0 \forall t \in \mathcal{T}$.

Definición 2.1.3. Un sistema dinámico se dice **estructuralmente estable** si las propiedades dinámicas cualitativas del sistema persisten bajo pequeñas variaciones de los parámetros o de las formas funcionales del mismo.

Definición 2.1.4. La aparición de un diagrama de fases estructuralmente inestable en una familia de sistemas dinámicos dependientes de parámetros se llama **bifurcación**. Aquellas que pueden ser analizadas completamente mediante cambios en las propiedades de la estabilidad local conforme los parámetros atraviesan umbrales críticos son las **bifurcaciones locales**.

Considera los parámetros p y la EDO:

$$x' = f(x, p), \quad x \in \mathbb{R}^d, \quad p \in \mathbb{R}^m$$

Veamos los distintos tipos de bifurcaciones que van a aparecer en este trabajo:

La bifurcación silla-nodo es el mecanismo básico por el cual se crean y destruyen puntos de equilibrio. Veamos que cualquier EDO

$$x' = f(x, p)$$

que cumpla unas ciertas condiciones tiene una bifurcación silla-nodo.

Nota. Considera $m=1=d$ y la EDO $x' = \beta + x^2 = f(x, p)$. Para $\beta < 0$ hay dos puntos de equilibrio $x_{\pm} = \pm\sqrt{-\beta}$, teniendo en cuenta la linearización $\partial_x f(x, \beta)X = 2x_{\pm}$, vemos que x_+ es inestable y x_- estable. En $\beta=0$ los dos equilibrios coinciden y desaparecen para $\beta > 0$. Tenemos una bifurcación silla-nodo.

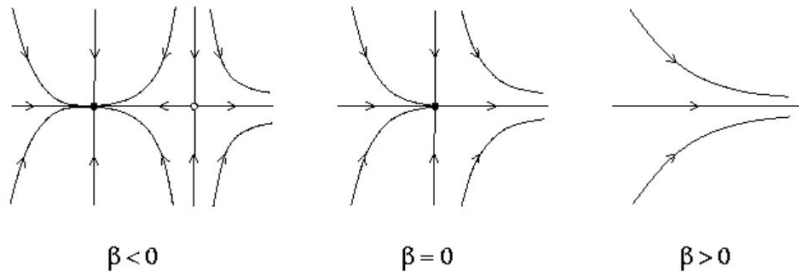


Figura 2.2: Bifurcación silla-nodo del sistema $x' = \beta + x^2$, $y' = -y$

Nota. La notación $a(x) = \mathcal{O}(b(x))$ cuando $x \rightarrow 0$ significa

$$\lim_{x \rightarrow 0} \frac{|a(x)|}{|b(x)|} < \infty$$

Lema 2.1.1. En un entorno de $(x, p) = (0, 0)$ la EDO:

$$y' = p + y^2 + \mathcal{O}(y^3) \quad (2.1)$$

es localmente topológicamente equivalente a:

$$x' = p + x^2 \quad (2.2)$$

Demostración. Trabajamos en un entorno de $(0, 0)$, entonces reescribimos la EDO (5) como:

$$y' = g(y, p) = p + y^2 + \psi(y, p), \quad \psi = \mathcal{O}(y^3) \quad (2.3)$$

El conjunto de puntos de equilibrio puede escribirse como: $\mathcal{M} = \{(y, p) : 0 = g(y, p) = p + y^2 + \psi(y, p)\}$. La curva \mathcal{M} pasa por el origen ($g(0, 0) = 0$). Por el Teorema de la Función Implícita, como $\partial_p g(0, 0) = 1$, \mathcal{M} está dado localmente por el grafo $\mathcal{M} = \{(y, p) : p = h(y)\}$ donde h es una función suave tal que $h(0) = 0$ y verifica $h(y) = -y^2 + \mathcal{O}(y^3)$. Luego existen puntos de equilibrio $y_{\pm}(p)$ de (7) cercanos a $x_{\pm}(p) = \pm\sqrt{p}$.

Para construir el homeomorfismo $h_p : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ necesario para que las ecuaciones (5) y (6) sean topológicamente equivalentes, definimos $h_p(x) = x$ para $p \geq 0$ y para $p < 0$ usamos una transformación lineal:

$$h_p(x) = a(p) + b(p)x, \quad h_p(x_{\pm}(p)) = y_{\pm}(p)$$

con estas dos ecuaciones/condiciones se obtiene a y b . Entonces la aplicación h_p es un homeomorfismo que lleva órbitas de (6) a órbitas de (7), preservando la dirección del tiempo, es decir, son topológicamente equivalentes. \square

Teorema 2.1.1 (Bifurcación silla-nodo). *Cualquier EDO suave $x' = f(x, p)$ con un parámetro p y una única variable, $x \in \mathbb{R}, p \in \mathbb{R}$, que satisface:*

1. $f(0, 0) = 0, \quad \partial_x f(0, 0) = 0$
2. $\partial_x^2 f(0, 0) \neq 0, \quad \partial_p f(0, 0) \neq 0$

cerca de $(0, 0)$ es topológicamente equivalente a una de las EDOs

$$y' = q \pm y^2$$

Las cuales se llaman la **forma topológica normal de la bifurcación silla-nodo**.

Demostración. Se comienza expandiendo f mediante series de Taylor alrededor del origen:

$$f(x, p) = f_0(p) + f_1(p)x + f_2(p)x^2 + \mathcal{O}(x^3)$$

donde $f_0(0) = f(0, 0) = 0$ y $f_1(0) = \partial_x f(0, 0) = 0$ por la primera condición.

PASO 1: Consideramos el cambio lineal de coordenadas $y = x + \delta(p)$ para deshacernos del término lineal en y (y así desplazar el eje de simetría de la parábola a $y=0$ para una p pequeña).

$$\begin{aligned} y' = x' &= f_0(p) + f_1(p)(y - \delta) + f_2(p)(y - \delta)^2 + \mathcal{O}((y - \delta)^3) = \\ &= [f_0(p) - f_1(p)\delta + f_2(p)\delta^2 + \mathcal{O}(\delta^3)] + \\ &+ [f_1(p) - 2f_2(p)\delta + \mathcal{O}(\delta^2)]y + \\ &+ [f_2(p) + \mathcal{O}(\delta)]y^2 + \\ &+ \mathcal{O}(y^3) \end{aligned}$$

Para deshacernos del término lineal se define:

$$F(p, \delta) := f_1(p) - 2f_2(p)\delta + \psi(p, \delta)\delta^2 = 0$$

donde ψ es una función suave. Notar que $F(0, 0) = 0$ y por la segunda condición $\partial_\delta F(0, 0) = -2f_2(0) = -2\partial_x^2 f(0, 0) \neq 0$. Entonces el Teorema de la Función Implícita implica la existencia de una única función suave $\delta = \delta(p)$ tal que localmente $F(p, \delta(p)) = 0$ y

$$\delta(p) = \frac{f_1'(0)}{2f_2(0)}p + \mathcal{O}(p^2)$$

En las coordenadas (y, p) , la EDO viene dada por:

$$y' = [f_0'(0)p + \mathcal{O}(p^2)] + [f_2(0) + \mathcal{O}(p)]y^2 + \mathcal{O}(y^3) \quad (2.4)$$

PASO 2: Ahora se quiere convertir los coeficientes de orden 0 en un nuevo parámetro $q = q(p)$.

$$q = f_0'(0)p + o^2\mu(p)$$

para alguna función suave μ . Como $q(0) = 0$ y por la segunda condición inicial, $q'(0) = f_0'(0) = \partial_p f(0, 0) \neq 0$, el Teorema de la Función Implícita implica que $p \mapsto q(p)$ admite una inversa (local) suave $p = p(q)$ con $p(0) = 0$. Entonces (8) puede escribirse como:

$$y' = q + b(q)y^2 + \mathcal{O}(y^3) \quad (2.5)$$

donde b es el coeficiente de segundo orden $f_2(0) + \mathcal{O}(p)$ de la ecuación (8) expresado en q , suave y tal que $b(0) = f_2(0) = \partial_x^2 f(0, 0) \neq 0$.

PASO 3: Finalmente se quiere hacer el coeficiente de segundo orden ± 1 constante. Reescalando $\tilde{y} = |b(q)|y$, $\tilde{q} = |b(q)|q$ en (9) y quitando las tildes, se consigue:

$$y' = q + sy^2 + \mathcal{O}(y^3), \quad s = \text{signo}(b(0)) = \pm 1$$

Aplicando el lema anterior se termina la demostración. \square

Si nos olvidamos ahora de la concición de transversalidad $\partial_p f(0, 0) \neq 0$ y mantenemos las otras, podemos tener la situación:

$$y' = y(p - y), \quad y \in \mathbb{R}, p \in \mathbb{R}$$

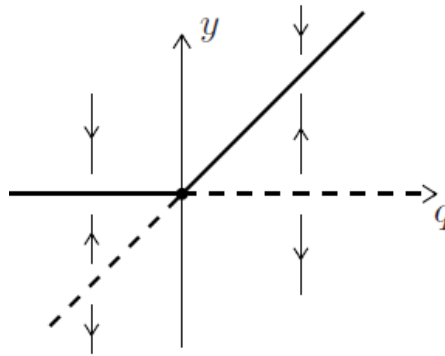


Figura 2.3: Bifurcación transcrítica

que tiene la rama de equilibrio trivial $y \equiv 0$ y la del equilibrio $y_* = p$. Tenemos que $y = 0$ es localmente asintóticamente estable para $p < 0$ e inestable para $p > 0$, y al contrario para $y_* = p$. Por lo tanto en $p = 0$ ocurre una bifurcación transcrítica, un cambio de estabilidad.

Para definir la forma normal de la misma nos restringimos a campos vectoriales, que siempre tienen la rama trivial de puntos de equilibrio $x_* = 0$ para cualquier valor del parámetro p :

$$x' = f(x, p) = x\tilde{f}(x, p), \quad x \in \mathbb{R}, \quad p \in \mathbb{R} \quad (2.6)$$

donde \tilde{f} es una función suficientemente suave.

Teorema 2.1.2 (Bifurcación transcrítica). *Consideramos la EDO (2.6) en un entorno del origen y asumimos que satisface las condiciones:*

A1. $\tilde{f}(0, 0) = 0$

A2. $\partial_x \tilde{f}(0, 0) \neq 0, \quad \partial_p \tilde{f}(0, 0) \neq 0$

Entonces existe una bifurcación transcrítica genérica en un entorno del origen, es decir, un intercambio de estabilidad entre dos equilibrios localmente según varía p cerca de 0; esta tiene una forma normal $y' = y(q - y)$.

Esto ocurre en la Figura 2.3, en la que hay dos equilibrios (uno estable y uno inestable) que conforme varía q , al llegar a 0 colisionan e intercambian la estabilidad.

2.2. Órbitas periódicas

Analizamos la existencia o no de órbitas periódicas en el modelo 2D a estudiar. Una *órbita periódica* γ de $\dot{x} = f(x)$, es cualquier curva cerrada solución del sistema que no es punto de equilibrio del mismo. Existen teoremas que caracterizan la no existencia de órbitas periódicas para sistemas planos, como los de Bendixson y Bendixson-Dulac. Notemos que nuestro modelo reducido de Kuznetsov tiene dimensión 2 y por lo tanto podremos usar estos más adelante.

Teorema 2.2.1 (Criterio de Bendixson). *Sea $f = (f_1, f_2) : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^2$ de clase \mathcal{C}^1 en un dominio simplemente conexo $\mathcal{D} \subset \mathbb{R}^2$, tal que la divergencia de f , $\text{div}(f) := \frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2}$ no es idénticamente cero, y no cambia de signo en D , entonces el sistema:*

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2) \end{cases} \quad x_1, x_2 \in \mathbb{R}$$

no tiene órbitas periódicas en \mathcal{D} .

Teorema 2.2.2 (Criterio de Bendixson-Dulac). Sean $f_1(x_1, x_2)$, $f_2(x_1, x_2)$ y $h(x_1, x_2)$ funciones de clase \mathcal{C}^1 en un dominio simplemente conexo $\mathcal{D} \subset \mathbb{R}^2$, tales que $\frac{\partial(f_1 h)}{\partial x_1} + \frac{\partial(f_2 h)}{\partial x_2}$ no es idénticamente cero, y no cambia de signo en D , entonces el sistema:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2) \end{cases} \quad x_1, x_2 \in \mathbb{R}$$

no tiene órbitas periódicas en \mathcal{D} .

Un tipo muy especial de órbita cerrada son las órbitas homoclínicas. Estas no me lo caracterizan el criterio de Bendixson. Otras órbitas muy particulares son las órbitas heteroclínicas que conectan dos invariantes distintos. Cuando el sistema dinámico tiene un tipo de conexión homoclínica, este experimenta una bifurcación global. Las **bifurcaciones globales** ocurren normalmente en mayores conjuntos invariantes del sistema, los cuales “colisionan” entre ellos o con los puntos de equilibrio del sistema. Por tanto, no pueden ser detectados de forma exclusiva mediante un análisis de los puntos de equilibrio.

Definición 2.2.1. Sea un sistema dinámico $(\mathcal{X}, \mathcal{T}, \phi_t)$ con $\mathcal{T} = \mathbb{R}$ o $\mathcal{T} = \mathbb{Z}$ y puntos de equilibrio x_*, x_1 y x_2 . Una órbita $\gamma = \gamma(t)$ se dice **homoclínica** si converge al mismo punto de equilibrio x_* para $t \rightarrow \pm\infty$, es decir, si:

$$\lim_{t \rightarrow \pm\infty} \gamma(t) = x_*$$

Una órbita γ se dice **heteroclínica** si converge a un punto x_1 para $t \rightarrow -\infty$, y converge a un punto x_2 para $t \rightarrow +\infty$, con $x_1 \neq x_2$. Es decir si:

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} \gamma(t) = x_1, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \gamma(t) = x_2$$

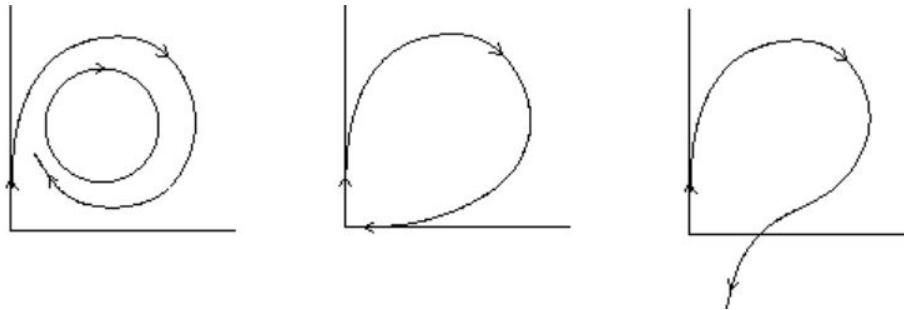


Figura 2.4: Órbita homoclínica: diagrama de fases de la bifurcación homoclínica antes, durante y después.

Capítulo 3

Estudio matemático del modelo de Kuznetsov

En este capítulo se va a analizar usando las técnicas descritas en el capítulo anterior el modelo de Kuznetsov [1]. Para realizar un estudio de las situaciones que podrían ocurrir, fijaremos ciertos parámetros y tendremos diferentes situaciones en función de σ y δ (donde δ es la tasa de mortalidad de las células efectoras y σ es la tasa de proliferación de las mismas):

$$\alpha = 1'636, \beta = 0'002, \rho = 1'131, \eta = 20'19, \mu = 0'00311,$$

3.1. Puntos críticos y estabilidad

Buscamos los puntos de equilibrio del sistema reducido, fijándonos en los que son biológicamente relevantes, es decir, que x y y sean poblaciones no negativas. Asumimos también que los parámetros son positivos ó 0. Examinamos las nulclinas dado que en las intersecciones de las mismas están los puntos de equilibrio. Las nulclinas son las curvas $\frac{dx}{dt} = 0$ y $\frac{dy}{dt} = 0$.

$$\begin{cases} \dot{x} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x = 0 \\ \dot{y} = \alpha y(1 - \beta y) - xy = 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

De la segunda ecuación se obtiene:

$$y(\alpha(1 - \beta y) - x) = 0 \Rightarrow \begin{cases} y = 0 \\ x = \alpha(1 - \beta y) \end{cases}$$

Sustituyendo en la primera ecuación:

■ Si $y = 0 \Rightarrow \sigma - \delta x = 0 \Rightarrow x = \sigma/\delta \Rightarrow$ Obtenemos el punto crítico $P_0 \equiv (\sigma/\delta, 0)$

■ Si $x = \alpha(1 - \beta y) \Rightarrow \sigma + \frac{\rho \alpha(1 - \beta y)y}{\eta + y} - \mu \alpha(1 - \beta y)y - \delta \alpha(1 - \beta y) = 0$

Suponiendo $y \geq 0$ para que sea biológicamente relevante, ya que y es la densidad de células tumorales.

$$0 = \sigma\eta + \sigma y + \rho\alpha y - \rho\alpha\beta y^2 + [-\mu\alpha y(1 - \beta y) - \delta\alpha(1 - \beta y)](\eta + y) \Rightarrow$$

$$\begin{aligned}
\Rightarrow 0 &= \sigma\eta + \sigma y + \rho\alpha y - \rho\alpha\beta y^2 - \mu\alpha\eta y + \mu\alpha\beta\eta y^2 - \delta\alpha\eta + \\
&\quad + \delta\alpha\beta\eta y - \mu\alpha y^2 + \mu\alpha\beta y^3 - \delta\alpha y + \delta\alpha\beta y^2 \Rightarrow \\
\Rightarrow 0 &= \mu\alpha\beta y^3 + [-\delta\alpha\beta + \mu\alpha\beta\eta - \mu\alpha + \delta\alpha\beta]y^2 + \\
&\quad + [\sigma + \rho\alpha - \mu\alpha\eta + \delta\alpha\beta\eta - \delta\alpha]y + (\sigma\eta - \delta\alpha\eta)
\end{aligned}$$

Por Cardano esta ecuación puede tener 1,2 ó 3 puntos críticos. Luego el sistema (3) tendrá un máximo de 4 puntos críticos.

Para comprobar la estabilidad de los puntos críticos se necesita calcular el Jacobiano del sistema (3):

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta & \frac{\rho x}{\eta + y} - \frac{\rho xy}{(\eta + y)^2} - \mu x \\ -y & \alpha - 2\alpha\beta y - x \end{pmatrix}$$

Se comienza analizando el punto crítico $P(\sigma/\delta, 0)$ sustituyendo $x = \sigma/\delta$ e $y = 0$ en el jacobiano:

$$J(\sigma/\delta, 0) = \begin{pmatrix} \delta & \frac{\rho\sigma}{\delta\eta} - \frac{\mu\sigma}{\delta} \\ 0 & \alpha - \sigma/\delta \end{pmatrix}$$

Y obtenemos el polinomio característico de esta matriz:

$$\begin{vmatrix} -\delta - \lambda & \frac{\rho\sigma}{\delta\eta} - \frac{\mu\sigma}{\delta} \\ 0 & \alpha - \sigma/\delta - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Leftrightarrow (-\delta - \lambda)(\alpha - \frac{\sigma}{\delta} - \lambda) = 0 \Rightarrow \begin{cases} \lambda_1 = -\delta \\ \lambda_2 = \alpha - \frac{\sigma}{\delta} \end{cases}$$

Como todas las constantes son positivas para ser biológicamente relevantes (ya que son capacidades máximas, ratios de nacimientos y muertes, etc), entonces $\delta > 0 \Rightarrow \lambda_1 < 0$.

- Si $\lambda_2 > 0 \Leftrightarrow \alpha > \sigma/\delta$, entonces $P_0 = P(\sigma/\delta, 0)$ es un **punto silla**.
- Si $\lambda_2 < 0 \Leftrightarrow \alpha < \sigma/\delta$, entonces es un **nodo asintóticamente estable**.

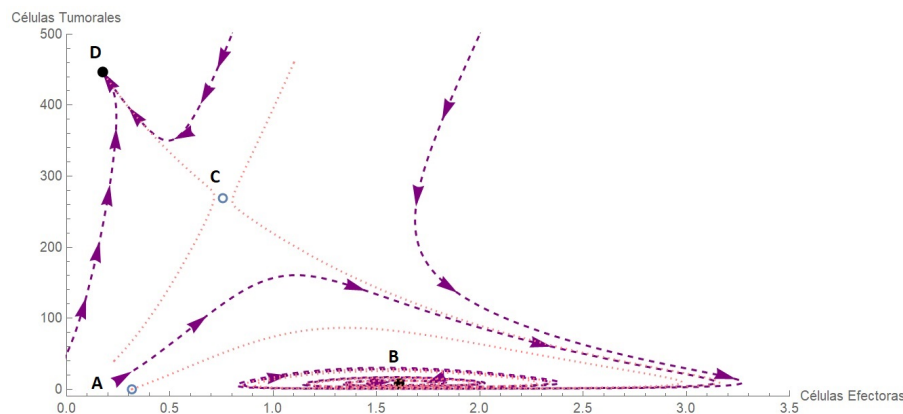
Por la complejidad del estudio de la expresión cúbica obtenida al tener demasiados parámetros, tomamos valores de los mismos y hacemos un estudio de las bifurcaciones en dichos casos.

Realizando el estudio de estabilidad de los puntos críticos obtenidos para diferentes valores de (δ, σ) según [1] obtenemos la siguiente tabla. En esta notamos que hay dos situaciones, cuando $(\sigma, \delta) = (0'1908, 0'318)$ y cuando $(\sigma, \delta) = (0'009, 0'045)$ en la que hay puntos críticos con valores negativos, dado la naturaleza de los mismos (x densidad de células efectoras e y densidad de células tumorales) obviamos estos puntos por ser biológicamente irrelevantes. Por lo tanto los nombraremos en el análisis para entender la dinámica del sistema pero no los estudiaremos en profundidad.

Parámetros	Puntos Críticos	Naturaleza del Punto Crítico	Figura
Región 1 $(\sigma, \delta) = (0'1908, 0'318)$	$A = (1'67, 0)$ $B^* = (1'64, -0'067)$	Nodo Asintóticamente Estable Biológicamente Irrelevante	3.1
Región 2 $(\sigma, \delta) = (0'545, 0'318)$	$A = (0'583, 0)$ $B = (1'603, 10'14)$	Punto Silla Foco Asintóticamente Estable	3.2
Región 3 $(\sigma, \delta) = (0'545, 0'182)$	$A = (0'33, 0)$ $B = (1'588, 14'665)$ $C = (0'904, 223'81)$ $D = (0'228, 430'37)$	Punto Silla Foco Asintóticamente Estable Punto Silla Nodo Asintóticamente Estable	3.3
Región 4 $(\sigma, \delta) = (0'009, 0'045)$	$A^* = (1'637, -0'343)$ $B = (5, 0)$ $C = (0'39, 380'776)$ $D = (0'127, 461'31)$	Biológicamente Irrelevante Nodo Asintóticamente Estable Punto Silla Nodo Asintóticamente Estable	3.4
Región 5 $(\sigma, \delta) = (0'545, 0'073)$	$A = (0'134, 0)$ $B = (1'571, 19'794)$ $C = (1'07, 172'88)$ $D = (0'078, 476'167)$	Punto Silla Foco Asintóticamente Estable Punto Silla Nodo Asintóticamente Estable	3.5

3.2. Diagrama de fases

Con los parámetros estimados en la Sección 1.4 representamos el sistema para ver en que situación nos encontramos. Vemos que estos parámetros sitúan nuestro sistema en la Región 3



El modelo tiene 4 puntos de equilibrios. Estos están denotados por A, B, C y D en el diagrama de fases de la figura. La variable x es la población adimensional de las células efectoras, e y la de las tumorales. Los puntos críticos B y D son estables. Si se fija uno en B se ve que es un foco que tiene una población de células tumorales baja, a este estado se le llama “tumor durmiente” o “latente¹”. En cambio el punto crítico D se caracteriza por un nivel alto de células tumorales y un nivel muy bajo de células efectoras. Este estado corresponde con un crecimiento “incontrolado” del tumor o “escape tumoral²”.

La variedad estable 1-dimensional del punto crítico C divide las zonas de atracción de los puntos estables/attractores. Por lo tanto este modelo propuesto por Kuznetsov y Taylor explica ambos, la letencia tumoral y el “escape tumoral”. Ahora nos centraremos en estudiar estos comportamientos en las distintas regiones que acabamos de definir .

¹La latencia [8] es un estado en el que las células tumorales dejan de dividirse pero sobreviven en un estado inactivo hasta que tienen las condiciones adecuadas para proliferar.

²El escape tumoral [9] ocurre cuando el sistema inmune es incapaz de erradicar el tumor por distintas razones, tales como

3.3. Análisis de bifurcaciones

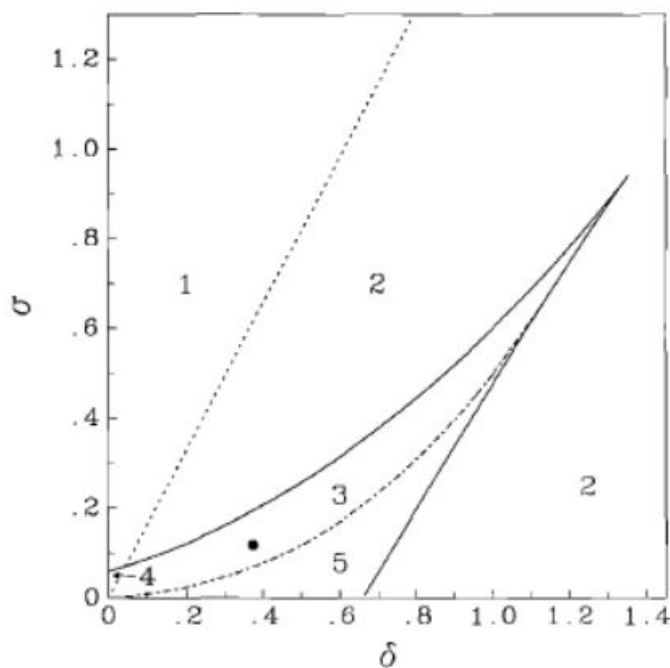
Hasta ahora se ha visto el comportamiento del sistema (3) con los parámetros estimados. Ahora se buscarán los valores críticos de los parámetros en los que el comportamiento cualitativo del sistema cambia. El criterio de Bendixson-Dulac nos sirve para descartar la existencia de órbitas cerradas. Este es la generalización del criterio de Bendixson.

Para nuestro sistema se puede tomar $h(x,y) = \frac{1}{xy}$, entonces:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(h \frac{dx}{dt} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(h \frac{dy}{dt} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\sigma}{xy} + \frac{\rho}{\eta + y} - \mu - \delta \frac{1}{y} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\alpha \frac{1}{y} (1 - \beta y) - 1 \right) = - \left(\frac{\sigma}{x^2 y} + \frac{\alpha \beta}{x} \right) < 0$$

ya que los parámetros son positivos y x e y son biológicamente relevantes si son ≥ 0 . Por lo tanto las condiciones del criterio de Bendixson-Dulac se satisfacen y nuestro sistema no tiene órbitas periódicas para valores positivos de células efectoras y tumorales. Como no hay órbitas periódicas el estudio se centra en el análisis de bifurcaciones de equilibrio.

Para comprender el comportamiento del sistema se representa gráficamente las distintas regiones cualitativas del comportamiento en función de los parámetros δ y σ , dejando fijos el resto. Estos representan el índice de mortalidad y nacimiento de las células efectoras.



Estas curvas representan bifurcaciones que separan las diferentes regiones de comportamiento dinámico y serán explicadas en la siguiente sección.

Transición	Interpretación
1-2,3-4	Bifurcación transcítica de los puntos de equilibrio A y B
1-4,2-3	Bifurcación silla-nodo de los puntos de equilibrio C y D
2-5	Bifurcación silla-nodo de los puntos de equilibrio C y B
3-5	Conexión heteroclínica de los puntos de equilibrio A y C.
	Esta origina un aumento de la cuenca de atracción

un antígeno tumoral defectuoso, la falta de mecanismos activadores o células tumorales resistentes.

3.4. Conclusión de las bifurcaciones

Representamos gráficamente ayudándonos de Mathematica (el código lo encontraremos en el Anexo I) los diagramas de fases de las diferentes regiones para entender mejor el comportamiento del sistema. Para mayor facilidad, los números de las regiones coinciden con los de las imágenes.

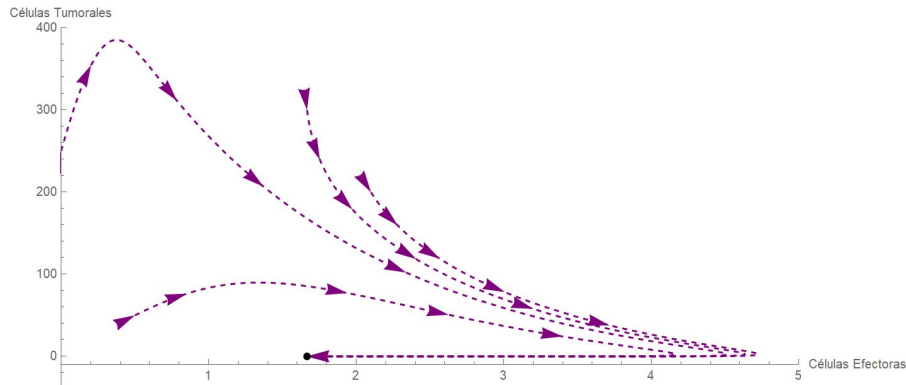


Figura 3.1: Región 1 con valores $(\sigma, \delta) = (0'1908, 0'318)$

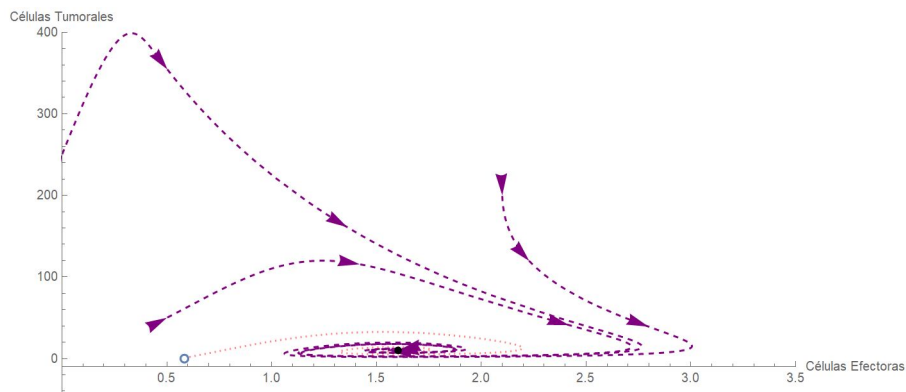


Figura 3.2: Región 2 con valores $(\sigma, \delta) = (0'545, 0'318)$

Se observa en la tabla que en la región 1 hay dos puntos de equilibrio, aunque uno de ellos lo omitimos por ser biológicamente irrelevante y de esta manera lo omitimos en el diagrama de fases, que en este caso es la Figura 3.1. El punto de equilibrio estable $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ que se encuentra en el eje x implica que el tumor desaparece para cualquier órbita posible. En las regiones 2 y 3 (donde hay dos y cuatro puntos de equilibrio respectivamente), representadas por las figuras 3.2 y 3.3 respectivamente, observamos un foco estable para un nivel bajo de células tumorales y un nivel medio de células efectoras, este se corresponde con la situación del tumor durmiente o latente. En esta situación las células tumorales no desaparecen ni crecen, sobreviven hasta que tienen las condiciones adecuadas para proliferar. Por lo tanto de la región 1 a la 2 ha habido un cambio de estabilidad de los puntos de equilibrio (contando con el punto de valor negativo) que queda representado por la bifurcación transcítica. Este cambio de estabilidad, y por lo tanto bifurcación, también ocurre entre las regiones 3 y 4 (figuras 3.3 y 3.4).

Entre las regiones 1-4, 2-3 y 2-5 encontramos bifurcaciones silla-nodo pues aparecen y desaparecen puntos de equilibrio, por ejemplo, el nodo estable y el punto silla de la Figura 3.3 colisionan y desaparecen obteniendo la Figura 3.2. En las regiones 3-5 encontramos un nuevo punto de equilibrio inestable con lo cual si la órbita comienza con un pequeño número de CEs, las CTs logran escapar de las CEs y forman un tumor, esta situación se llama "escape tumoral" o "*sneaking through*". En cualquier otra

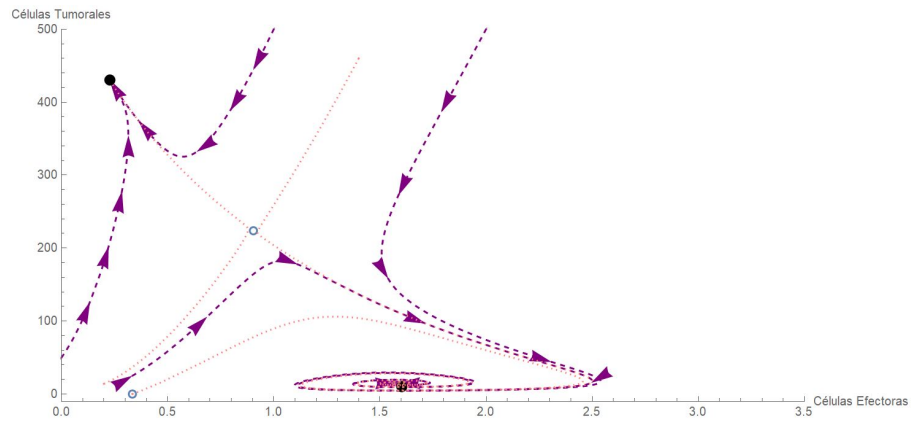


Figura 3.3: Región 3 con valores $(\sigma, \delta) = (0.545, 0.182)$

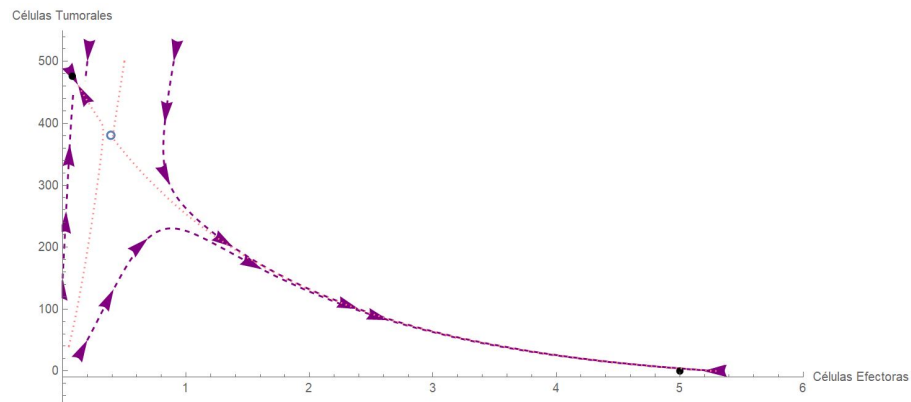


Figura 3.4: Región 4 con valores $(\sigma, \delta) = (0.009, 0.045)$

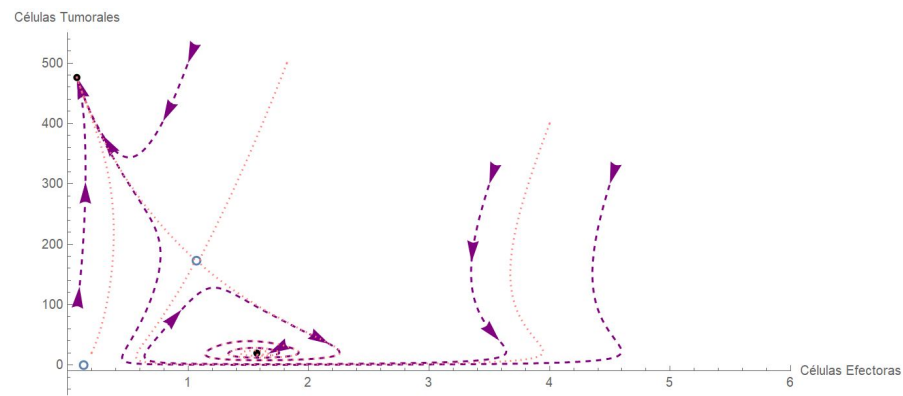
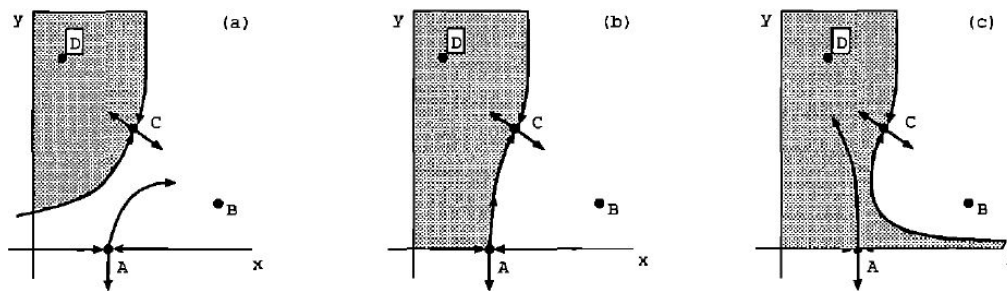


Figura 3.5: Región 5 con valores $(\sigma, \delta) = (0.545, 0.073)$

situación las órbitas son atraídas al nodo estable o foco estable en el cual el tumor desaparece o encontramos tumor latente.

Si nos fijamos en la variedad estable del punto silla de la región 5, representada en la figura 3.5, observamos que tiene un recorrido peculiar; tenemos que para niveles altos de CEs, aparentemente la órbita se acerca a un estado de tumor latente, pero con el paso del tiempo las CTs no desaparecen, sino que un pequeño grupo escapa de la defensa inmune y forma un tumor. Esta situación no la encontramos en la región 3, que aparentemente es igual, dado que entre ambas regiones encontramos una conexión heteroclínica.



Esta imagen representa los diagramas de fases de transición de la región 3 a la 5. La línea que divide la zona gris de la blanca es la variedad estable, siendo la zona gris las órbitas que tienden al punto de equilibrio D, en el cual tenemos un tumor, y la zona blanca las que tienden al punto B que representa un tumor latente. Observamos en la imagen (b) que la variedad estable del punto de equilibrio C colisiona con el punto silla A, formando una conexión heteroclínica entre ambos puntos sillas, después de la cual la cuenca de atracción del punto de equilibrio D aumenta sustancialmente. Esto tiene implicaciones biológicas, habrá más condiciones iniciales que resulten en la expansión del tumor.

3.5. Implicaciones biológicas

Los parámetros estimados en la sección 1.4 debemos considerarlos preliminares. Por ser un modelo logístico biológicamente razonable consideramos los parámetros α y β , que caracterizan el crecimiento del tumor en la ausencia de respuesta inmune, como coherentes. Pero hay que tener en cuenta que los parámetros más relevantes σ y δ no se han medido *in vivo* y por eso usamos la teoría de bifurcaciones para estudiar el comportamiento del modelo conforme varían los parámetros.

Con los parámetros estimados podemos hacer predicciones de la interacción entre el tumor creciente y el sistema inmunitario que son aplicables a la realidad. Si nos fijamos en el diagrama de fases de la Sección 3.2 observamos que las órbitas cercanas al punto de equilibrio B presentan oscilaciones decrecientes. Observamos el paso del tiempo de las mismas en la Figura 3.6. Estos resultados son importantes como una forma de predecir el comportamiento del tumor a gran escala temporalmente. Estas fluctuaciones en el número de leucocitos se han observado en el crecimiento de leucemia mieloide crónica. Este patrón de recaída y remisión espontánea recuerda a observaciones en el linfoma no Hodgkin.

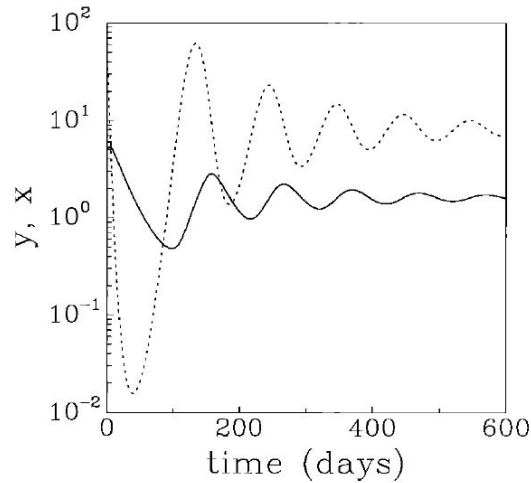


Figura 3.6: Densidad celular de células tumorales y [- - -] y efectoras x [—] en ratones quiméricos, que ilustran la oscilación decayente al estado de “tumor durmiente”

En la figura el número inicial adimensional de células tumorales es $y = 50$ y de células efectoras es $x = 5$. Esta representa las oscilaciones de las mismas en un periodo de 600 días. Si nos fijamos en la trayectoria de las células tumorales, observamos que desde que está en su punto mínimo hasta que está en el punto álgido pasan aproximadamente 100 días, que son 3-4 meses, coincide con el momento de las manifestaciones clínicas recurrentes de ciertas leucemias en humanos.

Capítulo 4

Tratamiento tumoral

El estudio de tumores tiene como fin el poder curarlos, las inmunoterapias se están convirtiendo en un recurso crucial a la hora de tratar ciertos cánceres. Al fortalecer la función antitumoral del sistema inmune, la inmunoterapia intensifica la habilidad natural del cuerpo de combatir el cáncer. Estudios clínicos recientes estudian el potencial beneficio de usar conjuntamente la inmunoterapia y la quimioterapia tradicional, ya que esta ataca directamente al tumor, haciéndolo más pequeño de forma que crezca más despacio, así como matando las células cancerígenas que se hayan diseminado (formando metástasis).

Por todo esto al modelo inicial de Kuznetsov adimensionalizado (1.3) se le añaden quimioterapia e inmunoterapia pulsadas para obtener resultados más potencialmente aplicables. Uno de los modelos obtenidos es el siguiente propuesto por Pang, Liuyong *et al.* [3]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu_1 xy - \delta_1 x - \alpha_1 (1 - e^{-z})x, \quad t \neq n\tau \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - \mu_2 xy - \alpha_2 (1 - e^{-z})y, \quad t \neq n\tau \\ \frac{dz}{dt} = -\delta_2 z, \quad t \neq n\tau \\ x(t^+) = x(t) + \kappa_1, \quad t = n\tau \\ y(t^+) = y(t), \quad t = n\tau \\ z(t^+) = z(t) + \kappa_2, \quad t = n\tau \end{array} \right. \quad (4.1)$$

donde x e y son la densidad de células efectoras y tumorales, y z denota la concentración de droga en sangre. $\alpha_1, \alpha_2, \delta_2 > 0$. τ es el periodo terapéutico, κ_1 es la dosis administrada de células efectoras con actividad antitumoral permanente, y κ_2 es el incremento de concentración de la droga en sangre por la administración en tiempo $t = n\tau$. $x(t^+)$, $y(t^+)$ y $z(t^+)$ denotan los límites por la derecha de $x(t)$, $y(t)$ y $z(t)$ en el momento t . Este es un sistema diferencial con impulso que no analizaremos en profundidad, pero veremos las posibilidades que tiene.

Estas terapias dirigidas muestran resultados prometedores en el tratamiento de algunos cánceres específicos, pero la creciente resistencia a los fármacos, causada principalmente por mutaciones, tiene un rol crítico en el fracaso de la quimioterapia. Incorporando resistencia a los fármacos en nuestro modelo puede ayudarnos a encontrar formas de eliminar este problemas. Por lo tanto a este modelo propuesto

se introduce la resistencia a los fármacos dividiendo las células tumorales y en y_1 , células tumorales sensibles a la adriamicina, y y_2 , células tumorales resistentes a la adriamicina.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho x(y_1 + y_2)}{\eta + y_1 + y_2} - \mu_1 x(y_1 + y_2) - \delta_1 x - \alpha_1(1 - e^{-z})x, \quad t \neq n\tau \\ \frac{dy_1}{dt} = \alpha y_1(1 - \beta(y_1 + y_2)) - \mu_2 x y_1 - \alpha_3 y_1 - \alpha_2(1 - e^{-z})y_1, \quad t \neq n\tau \\ \frac{dy_2}{dt} = \alpha_3 y_1 + \alpha y_2(1 - \beta(y_1 + y_2)) - \mu_2 x y_2, \quad t \neq n\tau \\ \frac{dz}{dt} = -\delta_2 z, \quad t \neq n\tau \\ x(t^+) = x(t) + \kappa_1, \quad t = n\tau \\ y(t^+) = y(t), \quad t = n\tau \\ z(t^+) = z(t) + \kappa_2, \quad t = n\tau \end{array} \right. \quad (4.2)$$

donde α_3 es la velocidad de conversión de células tumorales sensibles a los fármacos a resistentes a ellos. Normalmente α_3 es muy pequeño ya que sólo mutan aproximadamente 1 en cada 10^6 células cancerígenas, luego $\alpha_3 = 10^{-6}$. Con el estudio del sistema mediante simulaciones numéricas se encuentra que todas las células tumorales sensibles a los fármacos se convierten en resistentes a los mismos, lo que implica que la resistencia a los fármacos es en efecto la causa principal del fracaso de la quimioterapia.

Sabemos que los diseños de regímenes terapéuticos de quimioterapia son cada día más sofisticados, y con un único fármaco de quimio es muy difícil curar un tumor. Por lo tanto, una de las principales estrategias a la hora de combatir cánceres resistentes a los fármacos, es el uso de múltiples agentes a la vez. Esta técnica se llama “combination chemotherapy” y produce mejores resultados a la hora de destruir el cáncer. Debido a lo cual añadimos un segundo fármaco en el intento de eliminar la resistencia a los mismos. Así obtenemos un sistema ya bastante más complejo (que no pondremos aquí) con el cual se encuentran resultados prometedores, combinaciones de regímenes de quimioterapia, que dadas unas circunstancias iniciales, son capaces de destruir el tumor en un año.

Capítulo 5

Conclusión

El cáncer es un conjunto de enfermedades muy complejo, para muchas de las cuales se han estudiado modelos matemáticos. En este trabajo hemos realizado un estudio del modelo de Kuznetsov y Taylor [1], que proponen un modelo cuantitativo sobre la interacción de las células tumorales y efectoras en un tumor creciente. Este modelo describe de forma convincente la cinética de crecimiento y remisión de linfomas en ratones quiméricos. Además se concluye que este modelo explica muchos fenómenos que ocurren *in vivo* en humanos, como la leucemia mieloide crónica.

Hemos visto las bifurcaciones locales y globales para valores realistas de los parámetros, obtenidos mediante la experimentación en ratones, de las cuales hemos concluido que debe haber una relación entre la formación de un tumor durmiente o “latente” y el fenómeno de “sneaking through”.

Concluimos nuestro trabajo añadiendo al sistema de Kuznetsov y Taylor inmunoterapia y quimioterapia pulsada, pero descubrimos que el cuerpo adquiere resistencia a los fármacos de la quimioterapia y tenemos que añadir distintos fármacos extras con el fin de hacer desaparecer el tumor. Finalizamos mencionando los resultados prometedores que tienen este tipo de estudios de modelos matemáticos de tratamiento del cáncer a la hora de conseguir tratamientos más eficaces y menos agresivos para destruir el cáncer.

ANEXO I:

Este es el código de Mathematica para la representación de los diagramas de fases:

```
\[Delta] = 0.545;
\[Sigma] = 0.318;
s1 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (1.131 x[t] y[t])/(20.19 + y[t]) -
0.00311 x[t] y[t] - \[Delta]*x[t],
y'[t] == 1.636*y[t] (1 - 0.002*y[t]) - x[t]*y[t], {x[0] == 0.5,
y[0] == 50}}, {x, y}, {t, 50}]
gr1 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s1], {t, 0, 50},
PlotRange -> {{0, 5}, {-50, 400}}, AspectRatio -> 1/2,
AxesOrigin -> {0, -10.}, PlotStyle -> {Dashed, Blue}] /.
Line[x_] :> Sequence[Arrowheads[Table[.03, {6}]], Arrow@Line[x]]
s2 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (1.131 x[t] y[t])/(20.19 + y[t]) -
0.00311 x[t] y[t] - \[Delta]*x[t],
y'[t] == 1.636*y[t] (1 - 0.002*y[t]) - x[t]*y[t], {x[0] == 0,
y[0] == 250}}, {x, y}, {t, 50}]
gr2 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s2], {t, 0, 50},
PlotStyle -> {Dashed, Blue}, PlotRange -> {{0, 5}, {-50, 400}},
AspectRatio -> 1/2, AxesOrigin -> {0, -10.}] /.
Line[x_] :> Sequence[Arrowheads[Table[.03, {6}]], Arrow@Line[x]]
s3 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (1.131 x[t] y[t])/(20.19 + y[t]) -
0.00311 x[t] y[t] - \[Delta]*x[t],
y'[t] == 1.636*y[t] (1 - 0.002*y[t]) -
x[t]*y[t], {x[0] == \[Sigma]/\[Delta], y[0] == 300}}, {x, y}, {t,
50}]
gr3 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s3], {t, 0, 50},
PlotStyle -> {Dashed, Blue}, PlotRange -> {{0, 5}, {-50, 400}},
AspectRatio -> 1/2, AxesOrigin -> {0, -10.}, Axes -> True,
AxesLabel -> {"Células Efectoras", "Células Tumorales"}] /.
Line[x_] :> Sequence[Arrowheads[Table[.03, {6}]], Arrow@Line[x]]
s4 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (1.131 x[t] y[t])/(20.19 + y[t]) -
0.00311 x[t] y[t] - \[Delta]*x[t],
y'[t] == 1.636*y[t] (1 - 0.002*y[t]) - x[t]*y[t], {x[0] == 2.1,
y[0] == 200}}, {x, y}, {t, 50}]
gr4 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s4], {t, 0, 50},
PlotStyle -> {Dashed, Blue}, PlotRange -> {{0, 5}, {-50, 400}},
AspectRatio -> 1/2, AxesOrigin -> {0, -10.}] /.
Line[x_] :> Sequence[Arrowheads[Table[.03, {6}]], Arrow@Line[x]]
gr5 = ListPlot[{{\[Sigma]/\[Delta], 0}},
PlotStyle -> {Black, PointSize[0.01]]}
Show[gr3, gr2, gr1, gr4, gr5]
```


Bibliografía

- [1] KUZNETSOV, VLADIMIR A., ET AL. *Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis*. Bulletin of Mathematical Biology, vol. 56, n.o 2, marzo de 1994, pp. 295-321. DOI.org (Crossref), doi:10.1007/BF02460644.
- [2] KUZNETSOV, YURI A., *Elements of Applied Bifurcation Theory* (2nc Ed.). 1998, ISBN 0387983821.
- [3] PANG, LIUYONG, ET AL. *Mathematical Modelling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy*. Computational and Mathematical Methods in Medicine, vol. 2016.
- [4] RAM RUP SARKAR Y SANDIP BANERJEE. *A time delay model for control of malignant tumor growth*. National Conference on Nonlinear Systems Dynamics, 2006.
- [5] CHRISTIAN KUEHN. *Introduction to Nonlinear Dynamics*. (2019) Apuntes de la Universidad Técnica de Múnich.
- [6] CHRISTIAN KUEHN. *Dynamical Systems*. (2019) Apuntes de la Universidad Técnica de Múnich.
- [7] CHRISTINA KUTTLER. *Applied mathematical biology*. (2019) Apuntes de la Universidad Técnica de Múnich.
- [8] ENDO H AND INOUE M. (2019) *Dormancy in cancer*. Cancer Sci 110, 474–480.
- [9] NIMA REZAEI AND MAHSA KESHAVARZ-FATHI. *Vaccines for Cancer Immunotherapy*. 2018, ISBN 9780128140390. Capítulo 1.
- [10] *Instituto Nacional del Cáncer* cancer.gov
- [11] *Sociedad Española de Oncología Médica* seom.org
- [12] *World Health Organization: Cancer* who.int